

# Ehun-ingeniaritza: XXI. mendeko medikuntza

**Gorka Orive<sup>1</sup>, Manoli Igartua<sup>1</sup> / Rosa M<sup>a</sup> Hernandez<sup>2</sup>, Alicia R. Gascon<sup>2</sup> / Jose Luis Pedraz<sup>3</sup>**

Farmazia eta Farmazia-teknologiako irakasle laguna<sup>1</sup> / Farmazia eta Farmazia-teknologiako irakasle titularra<sup>2</sup> / Farmazia eta Farmazia-teknologian katedraduna<sup>3</sup>.



**Herrialde garatuetoako osasun-sistemek sarri egin behar izaten diote aurre ehunak galdu dituztenen beharrei, edo organoak behar bezala lan egiten ez dieten gaixoenei. Gabezia horiek larriak dira eta haientzako irtenbideak, garestiak. Orain arte, transplanteen edo ordezeko sistema mekanikoen bidea urratu dute medikuek, baina, poliki-poliki, ordezeko ehunak eta organoak laborategian sintetizatzeke aukera errealitate bihurtzen ari da.**

EUSKAL AUTONOMIA ERKIDEGOAN 6.404 PERTSONAK IZAN ZUTEN asalduraren bat organoetan edo ehunetan 2000. urtean. Odol-transfusioen ondotik, bularrerako ehunen galera da ohikoena, eta ez dira gutxi bihotzeko hodietan kalteak jasaten dituztenak. Azkeneko datuen arabera, lehen baino organo eta ehun gehiago behar da orain.

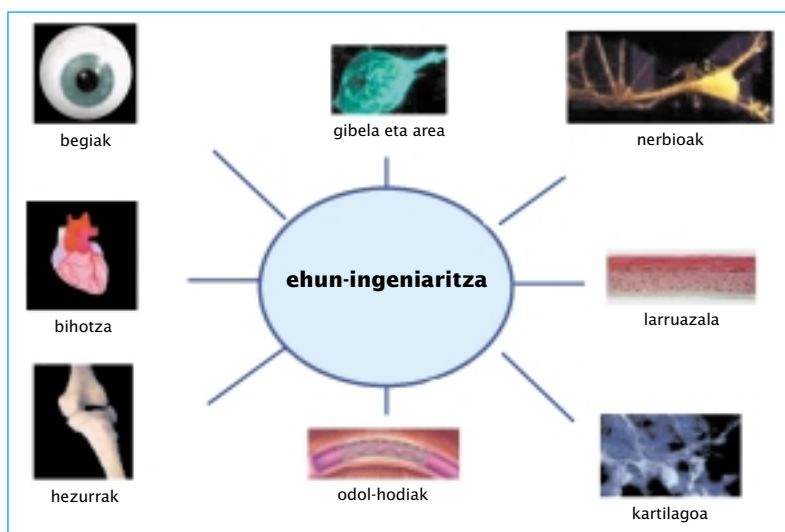
Gaur egun, era horretako asaldurak tratatzeko, organoak transplantatzen dira, edo sistema mekanikoak erabiltzen dira, giltzurrun-dializagailuak, esaterako. Baina Euskal Autonomia Erkidegoa organo-emaileen artean lehenengoetakoa izan arren, ezinezkoa da egungo organo-eskaria asetzea. Gainera, transplanteen arazo larriena, hau da, errefusa, ez da oraindik erabat

gainditu. Transplantea egin ahal izateko, funtsezkoa da emailearen eta hartzailearen ehunak bateragarriak izatea. Izan ere, organismo hartzailearentzat organo berria arrotza denez, gaixoak organoaren aurkako erantzun immunologikoa gara dezake, eta transplantea errefusatu. Errefus-arriskua txikitzeke, gaixoaren sistema immunologikoa ahuldu egiten da, baina, horren truke, bere bizi-kalitatea ere bai.

Egoera horren aurrean, ehun-ingeniaritzak bultzada handia jaso du azkeneko urteetan. Zientzialarien interes geroz eta handiagoak bat egin du biologian, genetikan, eta teknologian eman diren aurrerakuntzekin, eta orain dela gutxi arte fikziozko zientzia zirudiena errealitate kliniko bihurtu da.

## Zer da ehun-ingeniaritza?

Ehun-ingeniaritza jakintza-arlo anitzeko zientzia bat da. Zientzia horrek ingeniaritzako eta osasun-zientzietako oinarriak erabiltzen ditu egitura biologikoak garatzeko, jatorrizko ehunen edo organoen funtzioa berreskuratu, mantendu edo hobetzeko asmoarekin. Funtsean, ehun-ingeniaritzaren helburua ehunak edo organoak laborategian ekoiztu eta ondoren transplantatzea da. Horretarako, lehenik eta behin, zelula-mota egokia identifikatu eta isolatu behar da; erraz hazi eta ugalduko dena, eta eskaria asetzeko gai izango dena.



Ehun-ingeniaritza giza gorputzeko ia edozein zati ordezkatzeko ikertzen ari dira.

Zelula horiek era askotakoak izan daitezke. Egokienak norberaren zelulak dira, errefus-arriskua saihesten baitute. Hala ere, askotan ezinezkoa izaten da gaixoaren beraren zelulak lortzea. Beste aukera bat beste gizaki baten edo beste espezie baten ehunak erabiltzea da. Baina, horretarako, ehun horien bateragarritasuna hobetzea falta da eta infekzioak edo zoonosiak —animaliek gizakiei kutsatutako gaixotasunak— ez gertatzeko biosegurtasun-neurriak gogortzea.

Azken urte hauetan, zelula amen teknologiak beste aukera bat eskaini du. Zelula horiek edozein zelula bihurtzeko gaitasuna dutenez, bihotz-balbulak sortzeko, sudurreko kartilagoak eratzeko edota gernu-maskuria ordezkatzeko erabili dira. Ehun-ingeniaritzaren adar horrek erabilpen ugari eta merkatu-aukera zenbatezina ditu,

*“ehun-ingeniaritzaren helburua ehunak edo organoak laborategian ekoiztu eta ondoren transplantatzea da”*

nahiz eta hasi berria den eta garatzeko oztopo etiko eta politiko bortitzak dituen.

### Zelulatik ehunera

Zelula egokiena aukeratu ondoren, ehuna edo organoa sortzeko prozesua hasten da. Horretarako, zelulak hazteko

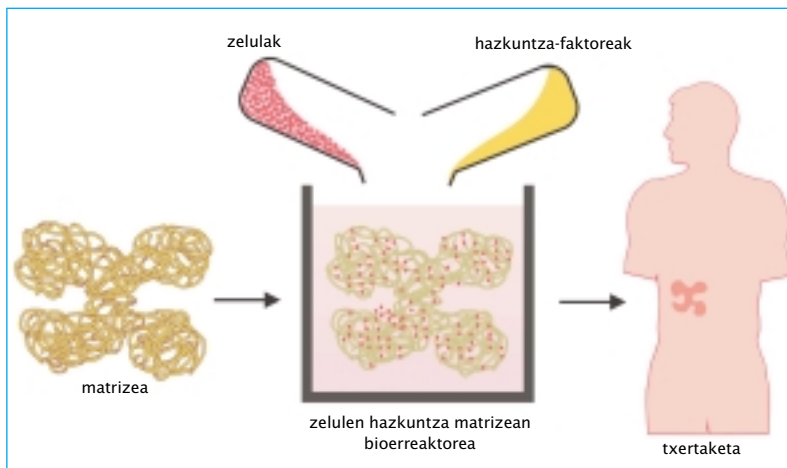
euskarri edo eramaile egokiena aukeratu behar da: matrizea. Euskarriak zelularen ingurune fisiologikoa simulatu behar du eta, gainera, biobateragarria izan, gaixoaren sistema immunologikoa eraso egin ez diezaion; baita biodegradagarria, erresistentea eta elastikoa ere, nahi den tamainari eta formari egokitzeko.

Ikerketa-talde asko eta bioteknologia-arloko hainbat konpainia ari dira material ‘ezin hobe’ hori topatu nahian, aurreko eskakizunak aski ez balira, merkea eta ‘adimenduna’ izan behar baitu. Hain zuzen ere, gaur egun ‘adimendunak’ deritzen materialak garatu dira. Material horiek barruan duten produktua isurtzen dute —botikak, hazkuntza-faktoreak...— temperatura, ingurunearen azidotasuna, etab. aldatzen direnean, edo talka mekanikoak gertatzen direnean.

Zelula eta matrize egokiena aukeratzeko ez da lan erraza, baina zailtasun horiek gaindituta ere, bideak ez du maldan behera egiten. Hurrengo urratsa zelulak eta matrizeak elkarrekin haztea da eta, azkenik, laborategian hazitako ehuna gaixoari transplantatu behar zaio. ➔

ITURRIA: 2000. URTEAN OSAKIDETZAKO OSPITALEETAN HARTUTAKO DATUAK. EUSKO JAURLARITZAKO OSASUN SAILEKO OSASUN PLANGINTZA ETA ANTOLAMENDUKO ZUZENDARITZA.

Asaldura	Gaixo-kopurua
Bihotzeko balbuletako eta trenkadetako asaldurak	278
Bihotzeko odol-hodietako asaldurak	867
Hezur-muinen edo zelula ama hematopoietikoen transplanteak	49
Gibel-transplanteak	61
Giltzurrun-transplanteak	128
Hezur-txertaketak	33
Bularretako asaldurak	2.325
Azal-txertaketak	114
Odol-transfusioak	2.549
<b>Guztira</b>	<b>6.404</b>



Zelulak matrizeetan murgildu eta bioerreaktoreetan kondizio egokietan hazi ondoren, gaixoetan transplantatzeko prest daude.

Hazkunderak arrakasta izateko, zelulek eta euskarriak ezin hobeki egokitu behar dute bata besteari eta kondizio jakin batzuetan hazteko gai izan behar dute. Ehun naturalen antzeko ezaugarriak lortzeko, ezinbestekoa da erreaktoreei hazkuntza-faktoreak gehitzea. Transplantea egiteko, berriz, gune horren ezaugarrien arabera, beharrezkoa izan daiteke odol-fluxua handitzea, edota inplantearen bideragarritasuna hobetuko duten hazkuntza-faktoreak ematea.

**Erabilera terapeutikoa**

Zientzialariek giza gorputzeko ia zati guztiei heldu diete organoak eta ehunak garatzeko orduan, baina arreta gehien larruazalak jaso du, erantzun immunologiko bortitzak larruazalaren transplantea oso zail egiten duen arren. Laborategian ekoiztutako TransCyte® larruazala izan zen Estatu Batuetako Food and Drug Administration (FDA) erakundeak erredurentzako aldi baterako estalki gisa onartu zuen lehenengoa, 1997an. Geroztik, zainetako ultzerak eta ultzera diabetikoak tratatzeko, matrizeetan murgildutako zelulak erabiltzen dituzten produktu berriak agertu dira.

Larruazalaz gain, eskari aipagarria dute hezurrek eta kartilagoek, hausturak konpondu ahal izateko. Kartilagoei dagokienez, bide batetik baino gehiagotatik ari dira ikertzaileak lanean, baina,

oro har, polimerozko matrizeetan murgildutako kartilago-zelulak erabiltzen dira. Polimerozko matrizeak naturalak, alginatoa kasu, edo sintetikoak izan daitezke, PLGA deritzona, esaterako. Hezurren kasuan, berriz, ohikoagoa da hezur-zelulak dituzten matrize biodegradagarriak erabiltzea. Matrize horiek

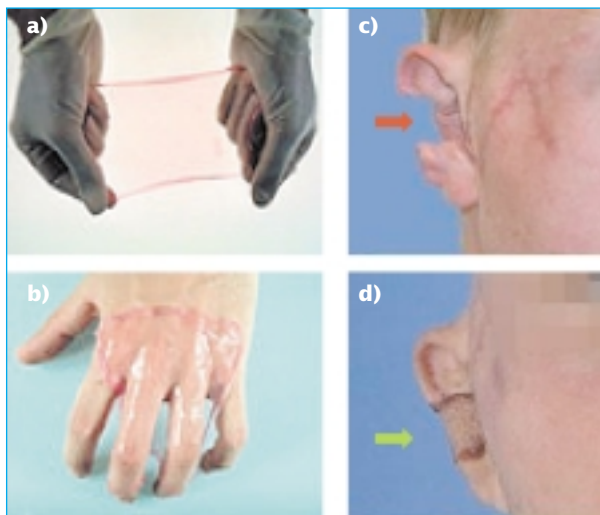
*“txakurretan hamaika hilabetez baino gehiagoz lan egiten duten gernu-maskuri artifizialak ekoiztea lortu da”*

kultiboan garatu eta gaixoari txertatzen zaizkio. Eta arrakasta izaten dute.

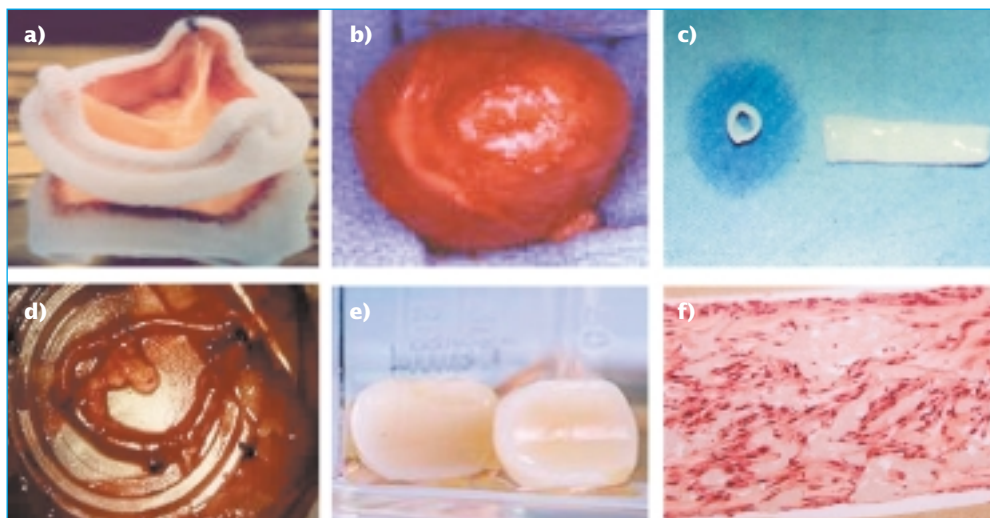
1993an, esaterako, matrizea txertatu eta hamar astera, txertaketak hezur naturalaren ezaugarri berberak zituen hezur-kantitate handia sortu zuela ikusi zuten Massachusetts-eko Ospitalean. Garapen horiei esker, sudurra edo belarriak bezalako eskaera konplexuei ere erantzuna eman diezaike zientziak gaur egun.

Bestalde, huts egindako by-pass-en kopurua handitu egin denez, azkeneko urteetan saio eta denbora asko eskaini zaizkie odol-hodiei. Duke Unibertsitatean, adibidez, gihar-zelulak hazi dituzte euskarri polimerozkoetan, odol-hodietako zelulekin batera. Ikertzaileek, harrituta, kondizio horietan sortutako odol-hodiek odol-hodi fisiologikoen pareko ezaugarriak dituztela ikusi dute. MITeko ikertzaileek ere antzeko estrategia erabili zuten 1996an bihotzeko balbulak garatzeko. Zelulak balbula-itxurako matrizeetan sartu eta ardiei transplantatu zituztela. Balbulek 6 hilabetez baino gehiagoz mantendu zuten ardien bihotzeko funtzio normala.

Hala eta guztiz ere, organo konplexu osoak garatzea da, dudarik gabe, ehun-ingeniaritzaren helburu nagusia. Eta helburu hori, duela urte gutxi batzuk ezinezkoa zirudiena, epe ertain edo luzeko helburu bilakatu da orain. Ikertzen ari diren organoetako bat



Ehun-ingeniaritzaren zenbait erabilera terapeutikoa. a,b) erreduretarako aldi baterako azal eratorria. c,d) belarri-zati baten birmoldaketa.



Ehun-ingeniaritzak dituen beste aukera terapeutiko batzuk.  
 a) txerri-balbulak.  
 b) gernu-maskuria.  
 c) hezur-ekoizpena.  
 d) odol-hodi berrien sorkuntza.  
 e) transplantatzeko prest dauden giltzadurak.  
 f) zuntz hutsetan murgildurik dauden gihar-zelulak.

gernu-maskuria da. Dagoeneko, txakur-urretan hamaika hilabetez baino gehiagoz lan egiten duten gernu-maskuri artifizialak ekoiztea lortu da. Gainera, Neo Bladder® deritzon gernu-maskuriarekin, non gaixoaren zelulak matrize sintetikoetan hazten diren, 2002. urte-tik ari dira saio klinikoak egiten.

Ildo horretatik, diabetesa edo gibeledu gutxiegitasuna ugariak izanik, arearen eta gibelaren inguruko ikerketa asko egiten dira. Arlo horretan, emaitza itxaropentsuak lortu dira animalietan, eta baita gaixo batzuetan ere, baina ahal-egin gehiago egin behar da biobateragarritasun handiagoa duten materialak ekoizteko, eta zelulak maila industrialean hazi ahal izateko.



Diabetesa edo gibeledu gutxiegitasuna ugariak izanik, arearen eta gibelaren inguruko ikerketa asko egiten dira.

### “Torontoko Unibertsitateko ikertzaile-talde batek bihotz oso bat ekoizti nahi du laborategian”

Gibelaren kasuan, beste aukera bat gorputz-kanpoko sistemak izan daitezke. Sistema horiek behin-behinekoak izango liriteke, eta gaixorik dagoen gibela ordezkatzeko lukete gibel berri bat ailegatu arte. Dagoeneko egin dira eta ehun gaixo baino gehiagotan erabili dituzte.

Azkenik, Torontoko Unibertsitateko ikertzaile-talde batek are helburu handizaleago bat proposatu du, bihotz oso bat ekoiztea, alegia. Baina, dirudienez, hamar edo hogeitau urte pasako dira edozein emaitza positibo lortu aurretik.

#### Azken erronkak

Ehun-ingeniaritzan egindako aurrerapenak eta lorpenak denborarekin sinesten den guztia lortzea posible izango dela pentsarazten dute. Dena den, gaur egun oraindik zeregin asko daude. Alde batetik, garatutako sistema

terapeutikoak iraunkorragoak izan daitezzen, materialen kalitatea zein biobateragarritasuna eta zelulen ezaugarriak hobetu behar dira. Era berean, teknologia hori ahal den gaixo gehienek eskura egon dadin, zelulak maila industrialean haztea lortu behar da. Bestalde, zelula amen arloan ikerketa gehiago egitea ezinbestekoa da, batez ere zelulen bereizketari dagokionez. Horretarako, ikertzaileen ezaupideak sakonduko dituzten ikerketa gehiago egin behar dira, eta teknologia honen garapenari trabak jartzen dizkieten arazo politiko eta etikoak atzean utzi.

Ehun-ingeniaritza etengabe garatzen ari den zientzia da eta aukera terapeutiko kontaezinak ditu. Teknologia horren bidez lortutako zenbait produktu ontzat eman ditu FDAk eta beste asko saio klinikoetako fase aurreratu-tuetan daude.

#### GEHIAGO JAKITEKO:

- TABATA, Y. 'Recent progress in tissue engineering'. *Drug Discovery Today*. 2001; 6: 483-487.
- NIKLASON, L. E. ETA BESTE ZENBAIT. 'Prospects for organ and tissue replacement'. *JAMA*. 2001; 285: 573-576.
- LANGER, R. ETA BESTE ZENBAIT. 'Tissue engineering'. *Science*. 1993; 260: 920-925.
- LANZA, R. ETA BESTE ZENBAIT. 'Principles of tissue engineering second edition'. *Academic Press*. 2001.

Ehun-ingeniaritzako aldizkaria:

<http://www.liebertpub.com/TEN/default1.asp>

Ehun-ingeniaritzari buruzko azken albisteak:

<http://www.tissue-engineering.de/>

#### BIBLIOGRAFIA

VACANTI, J. P. ETA BESTE ZENBAIT. 'Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement for surgical reconstruction and transplantation'. *Mol. Med.* 1999; 354: 32-34.

ORIVE, G. ETA BESTE ZENBAIT. 'Zelulak kapsulatan: gaixotasunak tratatzeko ikuspegi berria'. *Elhuyar. Zientzia eta Teknika*, 2001.

ORIVE, G. ETA BESTE ZENBAIT. 'Controversies over stem cell research'. *Trends Biotechnol.* 2003; 21: 109-112.

ORIVE, G. ETA BESTE ZENBAIT. 'New challenges in cell microencapsulation'. *Nat. Med.* 2003; 9: 104-107.

PETIT-ZEMAN, S. ETA BESTE ZENBAIT. 'Regenerative medicine'. *Nat. Biotechnol.* 2002; 19: 201-206.